

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zmeny podmienok povolení na uvedenie na trh

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov obsahujúcich trimetazidín (pozri prílohu I)

Trimetazidín (TMZ) je metabolický prostriedok, ktorý je určený na ochranu proti ischémii zvyšovaním metabolizmu glukózy v pomere k metabolizmu mastných kyselín. Jeho mechanizmus pôsobenia je čiastočne výsledkom jeho účinku na bunkový metabolizmus. Znižovaním oxidácie mastných kyselín na úrovni 3-ketoacyl-koenzým A tiolázy podporuje oxidáciu glukózy, ktorá zlepšuje využitie energetických zásob buniek v prípade ischémie. Trimetazidín nemá žiadne hemodynamické účinky na krvný tlak ani srdcovú frekvenciu.

Lieky obsahujúce trimetazidín sú indikované na profylaktickú liečbu krízy angíny pectoris, doplnkovú symptomatickú liečbu vertiga a tinitu a doplnkovú liečbu poruchy zrakovej ostrosti a porúch v zornom poli v dôsledku cievnych porúch.

Lieky obsahujúce trimetazidín boli povolené v 21 členských štátoch Európskej únie. Najprv boli povolené vo Francúzsku v roku 1978 a sú dostupné v troch rôznych liekových formách v EÚ: 20 mg tableta, 20 mg/ml perorálny roztok a 35 mg tableta s riadeným uvoľňovaním.

Dňa 22. apríla 2011 Francúzsko požiadalo výbor CHMP o poskytnutie stanoviska na základe článku 31 smernice 2001/83/ES k tomu, či sa má povolenie na uvedenie na trh liekov obsahujúcich trimetazidín zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť na základe zvýšeného počtu hlásení Parkinsonovej choroby.

Treba vziať do úvahy, že predložené a hodnotené údaje v rámci tohto postúpenia veci sú nové údaje získané po prvom udelení povolenia na uvedenie trimetazidínu na trh.

ÚČINNOSŤ

Angína pectoris

Klinické skúsenosti s trimetazidínom siahajú až do začiatku 70. rokov 20. storočia.

Výbor CHMP posúdil všetky štúdie predložené pre túto indikáciu. Štúdia TRIMPOL-II (2001), štúdia, ktorú vykonal Sellier (2003), a revidované údaje zo štúdie VASCO (2011) však poskytli dôkazy na podporu prídavnej indikácie trimetazidínu u symptomatických pacientov s angínou pectoris. Tieto údaje podporujú účinnosť trimetazidínu v rámci prídavnej liečby k liečbe betablokátormi. Okrem toho dve štúdie, ktoré vykonal Manchanda (1997 a 2003), a štyri ďalšie vedľajšie štúdie sa považujú za štúdie, ktorými sa podporuje účinnosť trimetazidínu v prídavnej liečbe k liečbe blokátormi kalciových kanálov (CCB).

V randomizovanej dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii (TRIMPOL-II) so 426 pacientmi trimetazidín (60 mg/deň) podávaný na podporu liečby metoprololom 100 mg denne (50 mg dvakrát denne) počas 12 týždňov výrazne štatisticky zlepšil parameter záťažového testu a klinické symptómy v porovnaní s placebom: celkové trvanie záťaže +20,1 s, $p = 0,023$, celková záťaž +0,54 MET, $p = 0,001$, čas do vzniku depresie segmentu ST o 1 mm +33,4 s, $p = 0,003$, čas do nástupu angíny pectoris +33,9 s, $p < 0,001$, počet anginózných záchvatov za týždeň -0,73, $p = 0,014$ a spotreba krátkodobu pôsobiacich nitrátov za týždeň -0,63, $p = 0,032$, bez hemodynamických zmien.

V štúdii TRIMPOL-II sa preukázalo, že trimetazidín výrazne zlepšuje záťažovú kapacitu a ischémiu myokardu vyvolanú záťažou, keď sa pridá k liečbe metoprololom. Je potrebné poznamenať, že štúdia sa vykonávala pomocou Bruceovho protokolu, o ktorom je známe, že podceňuje liečebné účinky liekov v porovnaní s modifikovaným Bruceovým protokolom. Výsledky štúdie tak možno považovať za konzervatívne v zmysle rozsahu účinku trimetazidínu. Hoci metodiku, podľa ktorej postupoval držiteľ povolenia na uvedenie na trh, možno považovať za metodiku, ktorá nie je úplne

v súlade s v súčasnosti akceptovanými normami, nie sú zrejmé žiadne výrazné odchýlky, ktoré by ovplyvnili interpretáciu výsledkov štúdie, a všetky analýzy preukázali priaznivý účinok trimetazidínu v kombinácii s metoprololom na toleranciu záťaže, ischémiu myokardu a klinické symptómy. *Post hoc* analýza štúdie s 298 pacientmi, ktorí užívali trimetazidín v kombinácii hlavne s metoprololom, dopadla pozitívne a považuje sa za užitočnú na lepšie vyhodnotenie účinkov trimetazidínu v populácii pacientov, ktorí sú často ťažko liečiteľní pomocou hemodynamických liekov. Je dôležité uviesť, že účinnosť sa potvrdila u pacientov s maximálnou dávkou metoprololu, ako aj u pacientov s rekurentnou angínou pectoris.

Cieľom štúdie Selliera (2003) bolo posúdiť účinnosť kombinácie trimetazidínu 70 mg/deň s riadeným uvoľňovaním u pacientov trpiacich angínou pectoris, ktorí boli nedostatočne kontrolovaní pri liečbe atenololom 50 mg/deň po dvoch mesiacoch liečby. Do tejto dvojito zaslepanej placebo kontrolovanej štúdie bolo randomizovaných 223 pacientov. K atenololu 50 mg (raz denne) sa pridávala jedna tableta trimetazidínu 35 mg s riadeným uvoľňovaním (dvakrát denne) počas 8 týždňov, čo viedlo k výraznému predĺženiu času do vzniku depresie segmentu ST o 1 mm pri záťažových testoch (+34,4 s, $p = 0,03$) v podskupine pacientov ($n = 173$) v porovnaní s placebo 12 hodín po užití lieku. Výrazný rozdiel bol dokázaný aj v prípade času do nástupu angíny pectoris ($p = 0,049$). V prípade ďalších sekundárnych koncových bodov (celkové trvanie záťaže, celková záťaž a klinické koncové body) neboli pozorované žiadne výrazné rozdiely medzi jednotlivými skupinami.

Na preukázanie prínosu v denných epizódach angíny pectoris je dôležité primerane zhodnotiť výskyt prípadov angíny pectoris na začiatku liečby a sublingválneho použitia nitrátu a vypočítať veľkosť vzorky na základe očakávaného liečebného účinku. Štúdia Selliera bola záťažovou štúdiou, ktorá nebola pôvodne navrhnutá na hodnotenie klinických parametrov. Usudzuje sa, že štúdia je vhodná iba na preukázanie účinnosti trimetazidínu vzhľadom na primárny koncový bod, teda čas nástupu angíny pectoris, pretože v prípade ďalších sekundárnych koncových bodov (celkové trvanie záťaže, celková záťaž a klinické koncové body) neboli pozorované žiadne výrazné rozdiely medzi jednotlivými skupinami.

V trojmesačnej randomizovanej dvojito zaslepanej štúdii s 1962 pacientmi (štúdia VASCO, 2011), ktorým sa podávala dávka atenololu 50 mg denne, sa testovali dve dávky trimetazidínu (70 mg denne a 140 mg denne) voči placebo. V celkovej skupine s asymptomatickými i symptomatickými pacientmi trimetazidín nepreukázal prínos v ergometrických (celkové trvanie záťaže, čas do vzniku depresie segmentu ST o 1 mm a čas do nástupu angíny pectoris) ani klinických koncových bodoch. V podskupine symptomatických pacientov ($n = 1574$) však trimetazidín (140 mg) výrazne zlepšil celkové trvanie záťaže (+23,8 s v porovnaní s +13,1 s s placebo; $p = 0,001$) a čas do nástupu angíny pectoris (+46,3 s v porovnaní s +32,5 s s placebo; $p = 0,005$).

Štúdia VASCO sa uskutočnila u symptomatických a asymptomatických pacientov s chronickou ischemickou chorobou srdca. Menej ako 50 % pacientov zaradených do štúdie VASCO malo chronickú stabilnú angínu pectoris napriek potenciálnemu ochoreniu koronárnych tepien. Prítomnosť stabilnej angíny pectoris je hlavným kritériom zaradenia, pretože identifikuje cieľovú skupinu na používanie antianginóznych liekov. Je dobre známe, že symptomatickí pacienti s potvrdeným ochorením koronárnych tepien nemusia mať indukovateľnú ischémiu a že u týchto pacientov antianginózna liečba nie je účinná z hľadiska zlepšenia záťažovej kapacity.

V štúdii VASCO sa preukázal výrazný rozdiel v účinku na ergometrické parametre medzi trimetazidínom v najvyššom dávkovaní (140 mg) a placebo v skupine symptomatických pacientov. Analýzu vykonaná držiteľom povolenia na uvedenie na trh nezávisle zopakovali talianske ústavy zdravia (ISS). Touto analýzou sa preukázalo, že u pacientov s chronickou stabilnou angínou pectoris trimetazidín podávaný ako prídavný liek k liečbe atenololom výrazne zlepšil záťažovú toleranciu ($p < 0,01$), čas do vzniku depresie segmentu ST o 1 mm a čas do nástupu angíny pectoris. Zlepšenie primárneho koncového bodu pri liečbe trimetazidínom bolo pozorované

v združenej analýze pacientov, ktorí dostávali dávku 35 a 70 mg dvakrát denne, a v analýze pacientov, ktorí dostávali buď 35 mg dvakrát denne, alebo 70 mg dvakrát denne.

Účinnosť trimetazidínu bola tiež zhrnutá v nedávnej sieťovej metaanalýze, ktorú tvorilo 358 klinických skúšaní a do ktorej bolo zaradených 27 058 pacientov. Preukázalo sa, že trimetazidín má účinok veľmi podobný účinku antianginóznym liekom, ktoré neznižujú srdcovú frekvenciu: nikorandil, ranolazín, dlhodobé pôsobiace nitráty a dihydropyridíny s menej ako niekoľkosekundovými rozdielmi v ergometrických parametroch záťažových testov (ETT). Účinnosť trimetazidínu bola dostatočne preukázaná ako prídavná liečba v krátkodobej až strednodobej (týždne/mesiace) liečbe symptomatických pacientov s angínou pectoris, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní prvostupňovými antianginóznymi liečbami alebo tieto liečby netolerujú.

Výbor CHMP sa domnieva, že revidovaná indikácia je v súlade so súčasnými dostupnými vedeckými dôkazmi pre trimetazidín ako prídavnú liečbu a že je podložená klinickými skúšaniami, ktoré boli sprístupnené po prvom udelení povolenia na uvedenie na trh a ktorých metodická kvalita sa považuje za dostatočnú, a metaanalýzami, ktoré dospeli k podobným záverom. Nedávnymi prieskumami u pacientov s ochorením koronárnych tepien sa preukázalo, že väčšina pacientov s angínou nedostávala primeranú antianginóznú liečbu z dôvodu hemodynamickej intolerancie alebo chronotropnej inkompetencie. Trimetazidín ako prídavná liečba preto môže predstavovať voliteľný liek, ktorý sa má používať spolu s prvostupňovými antianginóznymi liekmi najmä u pacientov, u ktorých nie je možné dosiahnuť optimálnu kontrolu symptómov inými antianginóznymi liekmi v monoterapii z dôvodu hemodynamickej intolerancie alebo chronotropnej inkompetencie.

Otológia – ušné, nosné a krčné choroby (ORL)

Ako odpoveď na žiadosť výboru CHMP o prehodnotenie pomeru rizika a prínosu trimetazidínu (všetky formy a dávkovania) v ORL indikáciách bolo predložených alebo poskytnutých 9 klinických štúdií (Wayoff, 1984; Sterkers, 2001; Vitte, 2002; Haguenauer, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990; Morgon 1990; Coyas 1990 a francúzska štúdia kochley z roku 2009 predložená na podporu bezpečnosti, pretože sa nepodarilo dosiahnuť cieľ účinnosti) ako odkazy na literatúru. Do väčšiny týchto štúdií boli zaradení pacienti, ktorí predstavovali veľmi heterogénne patológie s rôznym stupňom závažnosti bez predchádzajúcej stratifikácie týchto patológií a s veľmi obmedzeným trvaním liečby (od 2 do 3 mesiacov), čo je v rozpore s potrebou dlhodobej liečby týchto patológií.

Spomedzi týchto štúdií sa päť štúdií vykonalo ako porovnanie s placebom spolu s doplňujúcou štúdiou, ktorú zverejnil Coyas v roku 1990. Každá štúdia mala vo všeobecnosti niekoľko cieľov (farmakodynamické alebo klinické hodnotenia). Zahŕňali tiež rôzne ORL patológie a symptomatiku z rôznych etiológií, ako napríklad tinitus, rôzne druhy vertiga alebo stratu sluchu. Hlavnými štúdiami, v ktorých sa vykonávalo porovnanie s placebom, boli štúdia Wayoffa (tinitus, závrat, strata sluchu) a štúdia Morgona (tinitus). Sú to štúdie, ktorých výsledky často predstavované ako štatisticky priaznivé pre trimetazidín, boli sporné najmä z metodických dôvodov. Dve doplňujúce a novšie štúdie sa zamerali na závrat, ale výskumná povaha štúdie Sterkersa (2001) a mimoriadne malá skupina (28 pacientov) zaradená do tejto štúdie neumožňujú poskytnutie dôkaznej váhy zistených výsledkov. Štúdia Vitteho (2002) mala tie isté metodické nedostatky ako štúdia Wayoffa a Morgona. V rámci Vedľajších štúdií Sterkersa a Vitteho sa naznačili priaznivé výsledky zistené v súhrnnom dotazníku pre ľudí postihnutých závratmi (Dizziness Handicap Intensity questionnaire). Tieto výsledky boli zoskupené dohromady bez toho, aby sa potvrdil priaznivý účinok. V troch štúdiách sa vykonalo porovnanie s betahistínom (Haguenauer, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990) na preukázanie klinického prínosu trimetazidínu v liečbe závratu. Žiadna z týchto troch štúdií nebola vopred definovaná ako štúdia neinferiority. Výsledky, ktoré boli predložené na preukázanie podobnej účinnosti, ako v prípade trimetazidínu, nie sú preto spoľahlivé.

Všetky tieto prvky vychádzajúce z údajov po schválení nie sú dôkazom podstatného klinického prínosu trimetazidínu u pacientov trpiacich tinitusom, závratom alebo stratou sluchu.

Na záver možno konštatovať, že údaje predložené pre trimetazidín v súvislosti s ORL indikáciami nie sú dostatočným dôkazom podstatného klinického prínosu u pacientov trpiacich tinitom, vertigom alebo symptomatikou straty sluchu, ktorí boli cieľom ORL terapeutických indikácií, ako je v súčasnosti uvedené v európskych povoleniach na uvedenie na trh. V uvedených štúdiách bola obmedzená metodika v oblasti ORL a nepotvrdila sa súčasná metodika výskumu, v rámci ktorej sa uplatňujú základné štatistické zásady metodiky klinických skúšaní. Deväť z desiatich predložených štúdií nepoužíva príslušné metodické zásady, ktoré sa v súčasnosti vyžadujú na preukázanie účinnosti. Vzhľadom na tieto metodické nedostatky nie je dokumentácia dostatočná na to, aby bolo možné urobiť záver, že trimetazidín uspokojivo preukázal klinický prínos ako adjuvančná symptomatická liečba závratu, tinitu alebo straty sluchu.

Výbor CHMP dospel k záveru, že obmedzené údaje, ktoré sú výsledkom klinických skúšaní predložených v súvislosti s ORL indikáciami, nie sú dostatočným dôkazom podstatného klinického prínosu trimetazidínu u pacientov trpiacich tinitom, vertigom alebo symptomatikou straty sluchu a že nie je možné potvrdiť ani v súčasnosti registrovanú ORL indikáciu ani indikácie, v prípade ktorých boli podané nové žiadosti.

Oftalmológia

Ako odpoveď na žiadosť výboru CHMP o prehodnotenie pomeru rizika a prínosu trimetazidínu (všetky formy a dávkovania) v oftalmologických indikáciách bol predložený súbor deviatich klinických štúdií. Do ôsmich štúdií boli zaradení pacienti, ktorí predstavovali veľmi heterogénne patológie s rôznym stupňom závažnosti bez predchádzajúcej stratifikácie týchto patológií a s veľmi obmedzeným trvaním liečby (od 2 do 6 mesiacov), pričom je známe, že tieto patológie majú pomalý postup a vyžadujú predĺžené trvanie liečby. Tieto patológie vedú nakoniec k slepote. Väčšina klinických skúšaní s trimetazidínom v oftalmologických indikáciách sa vykonala so silou 20 mg, v niektorých štúdiách však boli použité denné dávky (20 mg a 40 mg denne) nižšie ako dávky odporúčané v súčasnom povolení na uvedenie na trh (60 mg alebo 70 mg), čo predstavuje obmedzenie týchto štúdií najmä z hľadiska dokumentácie bezpečnosti pri registrovanej dávke.

Tri z týchto deviatich štúdií neboli porovnávacími štúdiami (Guillaumat, 1982; Millara, 1988; Nowak, 2007), tri boli porovnávacími štúdiami s krátkym trvaním (do 3 mesiacov), v ktorých sa uskutočnilo porovnanie s liekmi používanými v čase týchto štúdií, napr. s cinarizínom či piridoxilátom, ktoré už oftalmológovia nepovažujú za lieky uprednostňované na liečbu alebo prevenciu ochorenia sietnice alebo glaukómu. V dvoch štúdiách sa uskutočnilo porovnanie s placebom (Couderc, 1984 a Aron-Rosa, 1988). Napokon najnovšia štúdia používajúca primeranú metodiku bola predložená len na účely bezpečnosti, pretože sa nepodarilo dosiahnuť cieľ účinnosti (Francúzsko, ARMD 2, 2008).

Klinické štúdie na podporu oblasti oftalmológie sa vyznačujú výraznými metodickými nedostatkami.

Keďže tri z týchto štúdií neboli porovnávacie a zahŕňali pacientov s heterogénnymi očnými poruchami, nebolo možné dospieť k záveru o klinickom prínose.

V troch štúdiách s krátkym trvaním (do 3 mesiacov) sa uskutočnilo porovnanie s vtedajšími referenčnými liekmi (napr. cinarizín, piridoxilát) a bolo do nich zaradené malé množstvo pacientov, ktorí predstavovali veľmi heterogénne alebo nedostatočne definované patológie ($n = 19$, $n = 24$, resp. $n = 8$ v štúdiách Cornanda (1982), Cordellu (1982) a Perdriela (1988)). Tieto štúdie okrem toho obsahujú aj ďalšie vedecké nedostatky: štúdia Cordellu (porovnanie s cinarizínom) neobsahovala porovnanie medzi skupinami. Do štatistických analýz nebolo okrem toho zaradené veľké množstvo porovnaní a kritériá neboli uvádzané hierarchicky, takže toto porovnanie nemá

žiadnu dôkaznú hodnotu. Napokon v Perdriellovej elektroretinografickej štúdii jedinej dávky (v porovnaní s piridoxilátom) sa použila injekčná vnútrožilová forma trimetazidínu 20 mg, pre ktorú nebolo vydané povolenie na uvedenie na trh.

Najnovšia štúdia vykonaná s trimetazidínom 35 mg z roku 1999 (Francúzsko, ARMD 2) sa týkala vyššieho počtu pacientov monitorovaných počas 3 až 5 rokov. Výsledky tejto štúdie nepreukázali žiaden klinický prínos trimetazidínu v porovnaní s placebom pri prevencii bilateralizácie neovaskularizácie chorioidey u pacientov trpiacich vekom podmienenou degeneráciou makuly, ktorá sa vybrala ako hlavné kritérium hodnotenia na preukázanie klinického prínosu trimetazidínu 35 mg na spomalenie postupu vekom podmienenej degenerácie makuly (ARMD).

Na základe údajov predložených pre oftalmologické indikácie výbor CHMP usúdil, že dôkazy nespĺňajú požiadavky a kritériá hodnotenia účinnosti, ktoré sú v súčasnosti požadované v prípade týchto patológií. Predložené údaje porovnávajúce TMZ buď s placebom, alebo inými referenčnými liekmi, ani údaje na základe kohort bez porovnávacieho lieku neposkytujú dostatočný dôkaz podstatného klinického prínosu trimetazidínu v doplnkovej liečbe poruchy zrakového ostrosti a porúch v zornom poli v dôsledku cievnych porúch. Výbor CHMP dospel k záveru, že na základe hodnotení všetkých týchto štúdií sa účinnosť trimetazidínu v prípade oftalmologických indikácií nepreukázala.

BEZPEČNOSŤ

V štúdii o predpisovaní vo Francúzsku sa preukázalo, že trimetazidín sa predpisoval u pacientov s kardiovaskulárnymi indikáciami v 45,3 % prípadov, v prípade ORL indikácií v 30 % prípadov a v prípade oftalmologických indikácií v 0,4 % prípadov. V 24,3 % prípadov bola indikácia neznáma. Pacienti s kardiovaskulárnym profilom boli výrazne starší (priemerný vek: 74,8 roka) ako pacienti s oftalmologickým a ORL profilom (70,3 roka, resp. 63,5 roka).

Hlavným závažným nežiaducim účinkom lieku bol Parkinsonov syndróm a súvisiace symptómy. Toto riziko bolo identifikované po uvedení lieku na trh a v literatúre na základe: pozitívneho účinku vysadenia na Parkinsonov syndróm už po jednom vysadení TMZ, pozitívne účinky opakovaného nasadenia a vyššia úroveň predpisovania súbežne predpísaných antiparkinsoník v skupine, ktorej sa podával TMZ, v porovnaní s kontrolnou skupinou (štúdia IMS) a výrazne vyšší počet pacientov, ktorí začali užívať antiparkinsoniká po začatí liečby TMZ v porovnaní s kontrolnou skupinou (štúdia IMS).

Na základe údajov o predaji sú najviac exponovanou skupinou pacienti starší ako 75 rokov, ktorí dostávali liečbu počas veľmi dlhého obdobia najmä v prípadoch kardiologických indikácií.

Frekvencia hlásení Parkinsonovho syndrómu, ktoré odôvodnene súviseli s trimetazidínom, je stabilná už posledných 8 rokov napriek zvýšeniu počtu spontánnych hlásení Parkinsonovho syndrómu a súvisiacich symptómov od roku 2007.

Je potvrdené, že extrapyramídové symptómy nahlásené u pacientov, ktorí dostávali TMZ, mali nízku prevalenciu (výskyt 0,36 na 100 000 patientskych rokov) a sú vo všeobecnosti reverzibilné po vysadení TMZ. U niektorých pacientov však boli symptómy po vysadení TMZ reverzibilné len čiastočne a v niektorých prípadoch nie je možné vylúčiť súvislosť TMZ s nereverzibilnými symptómami.

Vzhľadom na všetky údaje dostupné v súčasnosti dospel výbor CHMP k záveru, že lieky obsahujúce trimetazidín by mali byť kontraindikované u pacientov s Parkinsonovou chorobou, symptómami Parkinsonovej choroby, tremorom, syndrómom nepokojných nôh a inými súvisiacimi pohybovými poruchami. Okrem toho je potrebné doplniť súhrn charakteristických vlastností lieku o upozornenie

na parkinsonizmus vyvolaný trimetazidínom, jeho diagnostiku a riadenie. Tieto zmeny sa považujú za primerané z hľadiska riadenia rizík symptómov Parkinsonovej choroby a tremoru.

U starších pacientov môže byť zvýšená expozícia trimetazidínu v dôsledku vekom podmienenej zníženej funkcie obličiek. Populačné farmakokinetické údaje naznačujú, že závažné nežiaduce udalosti sa vyskytovali častejšie u starších liečených pacientov s vysokými koncentráciami trimetazidínu v plazme. Farmakokinetická štúdia Emeriau preukázala vysoké koncentrácie trimetazidínu v plazme u starších pacientov, ktorí dostávali bežnú dávku 35 mg dvakrát denne. V súlade s tým bol súhrn charakteristických vlastností lieku doplnený o informácie o dávkovaní u starších pacientov a u pacientov s miernym poškodením funkcie obličiek (klírens kreatínu [30 – 60] ml/min.). Okrem toho bola s držiteľom povolenia na uvedenie na trh dohodnuté uskutočnenie farmakokinetického štúdia na skúmanie vplyvov poškodenia funkcie obličiek a veku na profil bezpečnosti trimetazidínu.

Vzhľadom na všetky údaje dostupné v súčasnosti dospel výbor CHMP k záveru, že lieky obsahujúce trimetazidín by mali byť kontraindikované u pacientov s vážnym poškodením funkcie obličiek (klírens kreatínu < 30 ml/min.).

Počas konania o postúpenej veci boli spomenuté niektoré nové potenciálne veľmi zriedkavé a reverzibilné nežiaduce účinky, medzi ktoré patria trombocytopénia, agranulocytóza a dysfunkcia pečene, ktoré boli zaradené do plánu riadenia rizík a začlenené do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Navrhovaná multicentrická randomizovaná dvojito zaslepená dlhodobá štúdia kontrolovaná placebom v prípade pacientov po perkutánnom koronárnom zákroku PCI a prospektívna a porovnávacia kohortová štúdia zameraná na hodnotenie prevalencie EPS u pacientov, ktorí dostávali trimetazidín, môže byť primeraná na vyriešenie obáv týkajúcich sa dlhodobej účinnosti a bezpečnosti trimetazidínu.

Výbor CHMP požiadal o vykonanie štúdie bezpečnosti po udelení povolenia na uvedenie lieku na trh (PASS), ktorá sa bude zaoberať dôležitými potenciálnymi a identifikovanými rizikami, najmä parkinsonizmom, a štúdie o používaní lieku na sledovanie toho, či sú opatrenia na minimalizáciu rizík zavedené na základe konania o postúpenej veci účinné.

Celkový záver

Výbor CHMP na základe vyhodnotenia nových dostupných údajov dospel k celkovému záveru, že prínosy aj naďalej prevažujú riziká u pacientov s angínou pectoris, liečba sa však má obmedziť na doplnkovú liečbu k existujúcim liečbam u pacientov, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní liekmi na angínu pectoris alebo tieto lieky netolerujú. Nové navrhované znenie indikácií angíny pectoris je v súlade s vyhodnotenými dostupnými údajmi o účinnosti a bezpečnosti. V prípade zostávajúcich dvoch indikácií symptomatickej liečby tinitu, vertiga a poruchy zrakovej ostrosti dospel výbor CHMP k záveru, že vzhľadom na nové dostupné údaje o bezpečnosti a veľmi obmedzené množstvo údajov o účinnosti prínosy už neprevažujú riziká za normálnych podmienok používania, a preto by mali byť tieto terapeutické indikácie vyňaté.

Do súhrnu charakteristických vlastností lieku bolo doplnené odporúčané dávkovanie u pacientov s miernym poškodením funkcie obličiek (klírens kreatínu [30 – 60] ml/min.). U starších pacientov môže byť zvýšená expozícia trimetazidínu v dôsledku vekom podmienenej zníženej funkcie obličiek. Titrácia dávky u starších pacientov by sa mala vykonávať s opatrnosťou. Vzhľadom na všetky údaje dostupné v súčasnosti dospel výbor CHMP k záveru, že trimetazidín by mal byť kontraindikovaný u pacientov s Parkinsonovou chorobou, symptómami Parkinsonovej choroby, tremorom, syndrómom nepokojných nôh a inými súvisiacimi pohybovými poruchami, ako aj u pacientov s vážnym poškodením funkcie obličiek (klírens kreatínu < 30 ml/min.).

Výbor CHMP súhlasí s tým, že trimetazidín môže spôsobovať alebo zhoršovať symptómy Parkinsonovej choroby (tremor, akinézia, hypertónia), ktoré by sa mali pravidelne skúmať najmä u starších pacientov. V sporných prípadoch by sa pacientom mala odporučiť návšteva neurológa na účely primeraného vyšetrenia. Výskyt pohybových porúch, ako napríklad symptómov Parkinsonovej choroby, syndrómu nepokojných nôh, tremorov, nestability chôdze, by mal viesť k úplnému vysadeniu trimetazidínu. Tieto prípady majú nízku prevalenciu a zvyčajne sú reverzibilné po ukončení liečby. U väčšiny pacientov, ktorí sa zotavili, sa symptómy vytratili do štyroch mesiacov po vysadení trimetazidínu. Ak trvajú symptómy Parkinsonovej choroby dlhšie ako štyri mesiace po vysadení lieku, je potrebné požiadať o stanovisko neurológa. Je potrebné, aby sa postupovalo opatrne pri predpisovaní trimetazidínu pacientom, u ktorých sa očakáva zvýšená expozícia v dôsledku mierneho poškodenia funkcie obličiek, alebo u pacientov starších ako 75 rokov.

Výbor CHMP schválil oznámenie zdravotníckym pracovníkom, ktorým oznámi výsledok prezentovaného preskúmania.

Výbor CHMP tiež súhlasil s protokolom štúdie na vykonanie hodnotenia vplyvu poškodenia funkcie obličiek a veku na farmakokinetiku trimetazidínu, aby bolo možné vykonať štúdiu. Takisto bolo schválené vykonanie štúdie bezpečnosti po udelení povolenia na uvedenie lieku na trh (PASS), ktorej predmetom budú dôležité potenciálne a identifikované riziká, najmä parkinsonizmom, a štúdie o používaní lieku na overenie na overenie toho, či predpisujúci lekári dodržiavajú obmedzenú indikáciu po zmenách povolenia na uvedenie na trh.

Pomer prínosu a rizika

Výbor preto dospel k názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich trimetazidín v rámci doplnkovej liečby k symptomatickej liečbe pacientov so stabilnou angínou pectoris, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní prvostupňovými antianginóznymi liečbami alebo tieto liečby netolerujú, zostáva naďalej pozitívny za normálnych podmienok používania pod podmienkou schválených obmedzení, varovaní, zmien v informáciách o lieku, dodatočných aktivít v rámci dohľadu nad liekmi a opatrení na minimalizáciu rizík. V prípade zostávajúcich dvoch indikácií symptomatickej liečby tinitu, vertiga a poruchy v zornom poli dospel výbor CHMP k záveru, že vzhľadom na nové dostupné údaje o bezpečnosti a veľmi obmedzené množstvo údajov o účinnosti prínosy už neprevažujú riziká za normálnych podmienok používania, a preto by mali byť tieto terapeutické indikácie vyňaté.

Odôvodnenie zmeny podmienok povolenia na uvedenie na trh

Keďže

- výbor zvážil postúpenie veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES,
- výbor preskúmal všetky dostupné predložené údaje z klinických štúdií, zverejnenej literatúry a skúseností s bezpečnosťou liekov obsahujúcich trimetazidín po ich uvedení na trh najmä v súvislosti s Parkinsonovým syndrómom a súvisiacimi udalosťami, Výbor dospel k záveru, že používanie trimetazidínu je spojené s výskytom Parkinsonovho syndrómu a súvisiacich symptómov.
- výbor tiež zvážil predložené kumulované údaje o účinnosti a bezpečnosti týkajúce sa indikácií profylaktickej liečby záchvatov angíny pectoris, doplnkovej symptomatickej liečby vertiga a tinitu a doplnkovej liečby poruchy zrakovkej ostrosti a porúch v zornom poli v dôsledku cievnych porúch,
- výbor CHMP sa domnieva, že prínosy aj naďalej prevažujú riziká u pacientov s angínou pectoris, liečba by však mala byť obmedzená na doplnkovú liečbu k existujúcim liečbam u pacientov, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní liekmi na angínu pectoris alebo tieto lieky netolerujú,